

ЛІТЕРАТУРА

1. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / Скальный А.В. – М.: Оникс 21 век, 2004. – 216с.
2. Хімічні елементи і речовини в організмі у нормі та в патології: укр.-рос.довідник / Ф.О. Чмиленко, Т.С.Чмиленко, Ю.С. Сапа та ін. – Д.: Вид-во Дніпропетр. ун-ту, 2006. – 216с.
3. Tudor R. Zinc in health and chronic disease / R.Tudor, P.D.Zaleski, R.N.Ratnaike // J.Nutr. Health Aging. – 2005. – Vol. 9, №1. – P.45-51.
4. Кравців Р.Й. Цинк як модулятор імунної системи / Р.Й.Кравців, Р.П. Масленко // Вісн. аграр. науки. – 2003. - №6. – С.35-37.
5. Сергеев П.В. Цинкосодержажие препараты как модуляторы иммунной системы / П.В. Сергеев, Н.Л.Шимановский, К.Г. Гуревич // Междунар. мед. журнал. – 2000. – Т.6, №4. – С.99-101.
6. Ibs K.H. Zinc-altered immune function / K.H.Ibs, L.Rink // J.Nutr. – 2003. – Vol.133. – P.1452-1456.
7. Rink L. Zinc homeostasis and immunity / L.Rink, H.Haase // Trends immunol. – 2007. – Vol.28. – P.1-4.
8. Bach J.F. Thymulin, a zinc-dependent hormone / J.F. Bach // Med. Oncol. Tumor. Pharmacother. – 1989. – Vol.6, №1. – H.25-29.
9. Балаболкин М.И. Диабетология / Балаболкин М.И. – М.: Медицина, 2000. - 671с.
10. Development of an automated protein-tyrosine phosphatase inhibition assay and the screening of putative insulin-enhancing vanadium (IV) and zinc (II) complexes / A.P.Seale, L.A. de Jesus, C.J.Kim [et al.] // Biotechhol.Lett. – 2005. – Vol.27, №4. – P.221-225.
11. Соколовский В.В. Гистохимические исследования в токсикологии / Соколовский В.В. - Л.: Медицина, 1971. - 172с.
12. Хейхоу Ф. Гематологическая цитохимия / Хейхоу Ф., Кваглино Д. - М.: Медицина, 1983. - 320с.

УДК 591.111.1:616-002.5-057.6

СКЛАД ІМУНОЦИТІВ КРОВІ ПРИ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У МЕШКАНЦІВ ПРОМИСЛОВОГО МІСТА

Колісник Н.В., д.б.н., професор, Мороз В.П., студент, Фурманець Н.В., студент

Запорізький національний університет

Встановлено, що при госпіталізації осіб з вперше діагностованим туберкульозом легень та наявністю виділення бактерій туберкульозу, які ніколи не приймали протитуберкульозні препарати (1-а група) та осіб з рецидивом хвороби й без бактеріовиділення (2-а група) відсутній лейкоцитоз, у 1,5 – 2,5 рази підвищено відносний та абсолютний вміст паличкоядерних, але на 10 - 15% знижено вміст сегментоядерних нейтрофілів, у хворих 2-ої групи визначався відносний та абсолютний лімфоцитоз в межах 20-30% від контролю. У хворих після курсу хіміотерапії протитуберкульозними препаратами (3-я група) знижено вміст лейкоцитів за рахунок сегментоядерних та еозинофілів. У хворих 1-ої та 2-ої груп

підвищена ШОЕ відповідно у 3 і 4 рази та вміст СРБ. Активність трансаминаз у хворих всіх груп суттєво не відрізнялась від контролю.

Ключові слова: туберкульоз, легені, кров, лейкоцити, субпопуляції лейкоцитів, ШОЕ

Колесник Н.В., Мороз В.П., Фурманец Н.В. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ТЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА / Запорожский национальный университет, Украина

Установлено, что при госпитализации лиц с впервые диагностированным туберкулезом легких и наличием выделения бактерий туберкулеза, которые никогда не принимали противотуберкулезные препараты (1-я группа) и лиц с обострением и рецидивом болезни, без бактериовыделения (2-я группа) отсутствует лейкоцитоз, у 1, 5 - 2,5 раза повышены относительное и абсолютное содержание палочкоядерных, но на 10 - 15% снижено содержание сегментоядерных нейтрофилов, у больных 2-й группы определяется относительный и абсолютный лимфоцитоз в пределах 20-30% от контроля. У больных после курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами (3-я группа) снижено содержание лейкоцитов за счет сегментоядерных и эозинофилов. У больных 1-ой и 2-й групп повышена СОЭ соответственно в 3 и 4 раза и содержание СРБ. Активность трансаминаз у больных всех групп существенно не отличалась от контроля.

Ключевые слова: туберкулез, легкие, кровь, лейкоциты, субпопуляции лейкоцитов, СОЭ

Kolesnik N.V. Moroz V.P. Furmanec N.V. THE QUANTITATIVE COMPOSITION OF IMMUNE CELLS IN THE BLOOD COURSE IN PULMONARY TUBERCULOSIS AT THE INHABITANTS OF THE INDUSTRIAL CITY/Zaporizhzhya national university, Ukraine

It is established that the admission of persons with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and the presence of TB bacteria release, which had never taken anti-TB drugs (group 1) and those with exacerbation and relapse of the disease, without sputum (Group 2) there is no leukocytosis, and 1.5 - 2.5 times increased relative and absolute content of stab, but 10 - 15% reduced content of segmented neutrophils in patients of group 2 is determined by the relative and absolute lymphocytosis in the range of 20-30% of control. Patients after chemotherapy, anti-inflammatory drugs (group 3) reduced content of leukocytes and segmented by eosinophils. Patients 1st and 2nd groups of high sedimentation rate, respectively, 3 and 4 times and content of CRP. Transaminase activity in patients of all groups did not differ from controls.

Key words: tuberculosis, pulmonary, blood, leukocytes, leukocyte subpopulations, ESR

ВСТУП

Туберкульоз найбільш небезпечна бактеріальна інфекція сучасності. У світі щороку помирають від туберкульозу більше 1,5 млн. осіб і 8 млн. захворює вперше[1]. У більшості осіб, інфікованих збудником, мікобактерією туберкульозу (МБТ), імунітет здатний пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів і переводити інфекцію в латентну форму з постійними сплячими бактеріями. За оцінками ВООЗ одна третина населення світу є прихованими носіями збудника, але тільки у 10% з них розвивається клінічна форма туберкульозу. Ризик розвитку захворювання значно збільшується при синдромі набутого імунodefіциту (СНІД) та інших порушеннях в імунній системі. Єдина вакцина проти туберкульозу, М. Bovis Bacillus Calmette-Gue'rin (БЦЖ), виявилась недостатньо ефективною проти туберкульозу легень у дорослих [2]. У дітей її ефективність варіює в різних географічних зонах. Безпрецедентні труднощі в боротьбі з туберкульозом створює поява стійких до лікарських препаратів МБТ. Таким чином, з туберкульозом склалася глобальна надзвичайна ситуація, рішення якої можливе при розробці більш ефективної вакцини або імунотерапії, заснованої на стратегії потужної активації імунної системи на стику вродженого і адаптивного імунітету.

Сучасне уявлення про початок інфекції, протидію МБТ відповіді імунної системи в загальних рисах виглядає так [3].

МБТ зазвичай передаються людині через аерозолі. Вогнище інфекції формується в легенях таким чином. Альвеолярні макрофаги та дендритні клітини (ДК) поглинають МБТ. Але в макрофагах і в деякій мірі в ДК МБТ виживають і розмножуються. Імунні медіатори, такі як гамма-інтерферон (IFN-γ) активують макрофаги та сприяють клінінгу

МБТ. ІФН- γ секретують природні кілери (ПК) і Т клітини під дією інтерлейкінів 12 (ІЛ-12) і ІЛ-18, джерелом яких є макрофаги та ДК, що поглинули МБТ. Розпізнавання МБТ рецепторами розпізнавання образів (TLRs) на імуніцитах просуває запалення через секрецію хемокінів та прозапальних цитокінів, експресією молекул адгезії, залученням моноцитів, ДК і нейтрофілів. Через комплементарні молекули адгезії нейтрофіли утворюють клітинні контакти ДК, які обумовлюють дозрівання ДК, перебудову їх мембранних рецепторів і придбання здатності переміщатися до найближчих лімфатичних вузлів легень, поданням там процесованих антигенів МБТ наївним Т-лімфоцитам і формування антиген специфічних клонів Тх1. Спільна дія ІЛ-12 і ІЛ-18 стимулює синтез ІФН- γ Тх1. ІФН- γ активує макрофаги, вони стають здатними здійснювати як кілінг і процесінг МБТ, так і секрецію бактерицидних речовин і цитокінів, у тому числі альфа-фактора некрозу пухлин (TNF- α), ІЛ-10 і трансформуючий фактор росту -бета (TGF- β), поєднана дія яких запобігає розвитку захворювання.

У відповідь на запальні стимули, нейтрофіли одними з перших клітин вродженого імунітету мігрують з крові в ділянки локалізації МБТ. Як професійні фагоцити нейтрофіли оснащені спектром рецепторів, здатних розпізнавати як опсоновані так не опсоновані мікроби і полегшувати їхнє поглинання. Більшість з поглинутих мікробів виявляються швидко убитими після злиття фагосоми з лізосомальними та спеціалізованими цитоплазматичними гранулами нейтрофілів [6,7]. На додаток до своїх прямих бактерицидних функцій, нейтрофіли виділяють хемокіни (MCP-1, MIP-1a / b) і прозапальні цитокіни (ІФН- γ , TNF- α) у відповідь на зв'язування збудника рецепторами розпізнавання образів (TLR), які стимулюють залучення інших клітин імунної системи. Клінічні дослідження та експериментальні інфекції, показали, що гострий туберкульоз легень супроводжується припливом нейтрофілів [8]. В осередку у відповідь на мікобактерії туберкульозу нейтрофіли активуються, виділяють численні хемокіни і цитокіни [9] і активно обмежують зростання МБТ. Припускають, що апоптоз нейтрофілів інфікованих і неінфікованих МБТ може модулювати індукцію набутого імунітету шляхом прискорення дозрівання дендритних клітин [10 - 12]. Крім того, нейтрофіли, що зазнали апоптозу, легко поглинаються інфікованими макрофагами і забезпечують їм допомогу в деструкції збудника дефензинами [2]. При активній формі туберкульозу легень тканинні макрофаги продукують ІЛ - 8 – хематрактант нейтрофілів, які накопичуються в осередку ураження, але без очевидного впливу на обмеження зростання МБТ. Це свідчить про патологічну, а не захисну роль нейтрофілів при активному стані захворювання.

Таким чином, дані літератури свідчать про двосічний характер участі нейтрофілів у патогенезі туберкульозу. Імунологічний контроль перебігу туберкульозу ефективний тільки при збалансованому співвідношенню цитокінів у заражених легенях. Місцевий цитокіновий статус управляє ефекторною потужністю нейтрофілів, яка може бути відключена або ж класично активована.

Україна входить до числа країн з епідемією туберкульозу. У складі України Запорізька область - одна з 11 з найбільш несприятливою епідеміологічною ситуацією з туберкульозу [13]. Оскільки розвиток і клінічний перебіг туберкульозу визначається імунним статусом пацієнта, а склад лейкограми відображає стан клітинної ланки імунного захисту, актуально вивчення особливостей субпопуляційного складу лейкоцитів крові при перебігу туберкульозу у мешканців промислового міста.

Мета роботи: вивчити особливості кількісного складу імуніцитів крові у хворих з різним клінічним проявом туберкульозу легень

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

На базі клініко-діагностичної лабораторії комунального протитуберкульозного диспансеру м. Запоріжжя досліджені показники сироватки крові 3-х груп хворих: 1-а – 22 хворих віком від 23 до 58 років з вперше діагностованим туберкульозом легень, з наявністю виділення бактерій туберкульозу; група включала осіб, які ніколи не лікувалися від туберкульозу, або приймали протитуберкульозні препарати менш одного місяця; 2-а група – 11 осіб, 26 – 66 років; до цієї групи ввійшли хворі з загостренням та рецидивом хвороби, відсутністю бактеріовиділення; 3-я група – 26 хворих, віком від 21 – 67 років, вони отримували курс хіміотерапії протитуберкульозними препаратами; 4-а група – 20 осіб від 17 – 67 років, практично здорові люди (контроль). Усі хворі та особи контролю були щеплені у свій час у пологових будинках вакциною БЦЖ. Як у групах хворих, так і контролі з використанням загальноприйнятих методів визначали: вміст лейкоцитів, відносний та абсолютний вміст субпопуляцій лейкоцитів; ШОЕ. Вміст СРБ визначали у реакції латекс аглютинація; тест-системи CRP-Lateks DAK-Spektro Med s.r.l (Москва), активність АлАт та АсАт (тест-система, виробник ООО НПП „Філісіт діагностика” (м. Дніпропетровськ). Аналізували стан показників хворих 1-ої та 2-ої груп при надходженні в стаціонар, 3-ї напередодні виписки. дослідження Статистичний аналіз даних здійснювали на ПК з використанням пакету прикладних програм SPSS v.13). Визначали показники описової статистики, тест на гомогенність дисперсії Левена, вплив клінічної форми на показники оцінювали за допомогою ANOVA та робастних тестів при порівнянні вибірок негомогенними дисперсіями (Вельха і Браун-Форсайта), достовірність відмінностей оцінювали шляхом множинних апостеріорних порівнянь з використанням тесту Тьюке; 0 гіпотезу відкидали при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дані описової статистики показників відносного та абсолютного вмісту імунотокмітентних клітин у групах відображено у таблиці 1.

Таблиця 1 – Описова статистика показників імунотокмітентних клітин периферичної крові у досліджуваних групах.

Показник	Група	N	Середнє	Станд. відхилення	Станд. помилка	95% довірчий інтервал середнього		Мін.	Макс.
						Нижня межа	Верхня межа		
Лк	1	22	6,73	1,72	,3685	5,965	7,498	4,4	9,7
	2	11	7,43	2,11	,6358	6,011	8,844	4,7	11,2
	3	26	5,95	1,392	,2740	5,393	6,522	4,1	9,0
	4	20	6,88	,797	,1788	6,506	7,254	5,6	8,5
Пя	1	22	6,50	2,90	,627	5,20	7,80	2	14
	2	11	9,00	7,26	2,191	4,12	13,88	2	21
	3	26	3,85	2,14	,421	2,98	4,71	2	10
	4	20	2,70	,76	,164	2,36	3,04	2	4
Ся	1	22	55,82	6,26	1,327	53,06	58,58	40	67
	2	11	54,91	8,06	2,425	49,51	60,31	43	67
	3	26	60,81	6,96	1,359	58,01	63,61	45	70
	4	20	63,10	3,26	,725	61,58	64,62	58	68
Еоз	1	22	2,55	1,16	,235	2,06	3,03	1	5
	2	11	2,45	1,46	,434	1,49	3,42	1	5
	3	26	1,77	,6	,115	1,53	2,01	1	3
	4	20	2,30	1,12	,252	1,77	2,83	1	5
Мон	1	22	5,23	1,2	,360	4,48	5,98	2	9

	2	11	6,73	2,2	,662	5,25	8,20	4	11
	3	26	5,92	1,8	,355	5,19	6,65	3	12
	4	20	5,55	1,1	,256	5,01	6,09	3	8
Лф	1	22	29,91	5,5	1,190	27,44	32,38	21	45
	2	11	26,91	4,8	1,474	23,63	30,19	18	32
	3	26	27,73	4,9	,968	25,74	29,72	20	39
	4	20	26,40	3,2	,727	24,88	27,92	22	32
апя	1	22	462,3	302,3	64,4611	328,310	596,418	134,0	1204,0
	2	11	747,1	734,6	221,5000	253,558	1240,624	94,0	2240,0
	3	26	232,8	153,7	30,1505	170,788	294,981	96,0	584,0
	4	20	188,3	64,1	14,3347	158,297	218,303	112,0	304,0
ася	1	22	3743,8	963,8	205,4900	3316,478	4171,158	1760,0	5723,0
	2	11	4051,5	1242,8	374,7244	3216,607	4886,483	2550,0	6384,0
	3	26	3604,8	838,9	164,5293	3266,030	3943,739	1845,0	5390,0
	4	20	4332,550	474,8713	106,1845	4110,303	4554,797	3584,0	5346,0
аеоз	1	22	175,818	99,3999	21,1921	131,747	219,890	49,0	388,0
	2	11	190,727	136,0104	41,0087	99,354	282,100	47,0	440,0
	3	26	105,962	42,4203	8,3193	88,828	123,095	44,0	183,0
	4	20	158,050	82,3570	18,4156	119,506	196,594	67,0	370,0
амон	1	22	348,591	158,9608	33,8906	278,112	419,070	176,0	828,0
	2	11	488,909	185,9594	56,0689	363,980	613,838	245,0	902,0
	3	26	346,846	104,0737	20,4105	304,810	388,882	141,0	549,0
	4	20	382,300	92,1361	20,6023	339,179	425,421	201,0	568,0
алф	1	22	2001,227	577,5973	123,1442	1745,135	2257,320	1056,0	3069,0
	2	11	1949,000	502,6253	151,5472	1611,332	2286,668	1176,0	3136,0
	3	26	1670,808	572,5264	112,2817	1439,559	1902,056	960,0	3060,0
	4	20	1821,750	342,7697	76,6456	1661,329	1982,171	1254,0	2720,0

Примітка: тут і далі – Лк – лейкоцити, Г/л; Пя – паличкоядерні нейтрофіли,%; Ся – сегментоядерні нейтрофіли, %; Еоз – еозинофіли,%; Мон – моноцити, %; Лф – лімфоцити, %; апя – абсолютний вміст паличкоядерних нейтрофілів, клітин на мкл; ася, аеоз, амон, алф – абсолютний вміст відповідно сегментоядерних, еозинофілів, моноцитів та лімфоцитів.

На перший погляд у цілому показники субпопуляцій лейкоцитів у досліджуваних групах хворих суттєво не відрізняються від контролю. Для коректної оцінки дії фактору на показники в групах потрібно визначити гомогенність їхніх дисперсій. У таблиці 2 наведені дані статистики Левена, результати якої дозволяють визначитись з цим питанням.

Таблиця 2 – Значення тестів на гомогенність дисперсій

Показники	Статистика Левена	df1	df2	P
Лк	5,851	3	75	,001
Пя	24,610	3	75	,000
Ся	4,158	3	75	,009
Еоз	5,691	3	75	,001
Мон	1,374	3	75	,257
Лф	1,688	3	75	,177
апя	26,418	3	75	,000
ася	4,418	3	75	,006
аеоз	7,993	3	75	,000
амон	1,803	3	75	,154
алф	2,033	3	75	,116

Отримані дані (табл. 2) свідчать, що з досліджуваних показників гомогенними є тільки дисперсії відносного та абсолютного вмісту моноцитів та лімфоцитів ($P>0,05$). У цьому випадку результати ANOVA малонадійні, для аналізу впливу фактора (варіанти перебігу хвороби) потрібно використати робастні тести. У таблиці 3 відображені результати тестування за Вельха та Браун-Форсайта.

Таблиця 3 – Робастні тести визначення впливу туберкульозу на показники субпопуляцій лейкоцитів в досліджуваних групах

Змінні	Тести	Статистика	df1	df2	P
Лк	Вельха	3,062	3	31,433	,042
	Браун-Форсайта	2,599	3	34,177	,068
Пя	Вельха	14,577	3	28,726	,000
	Браун-Форсайта	6,631	3	14,584	,005
Ся	Вельха	9,586	3	31,689	,000
	Браун-Форсайта	6,674	3	39,027	,001
Еоз	Вельха	3,804	3	29,665	,020
	Браун-Форсайта	2,172	3	36,476	,108
Мон	Вельха	1,528	3	32,619	,226
	Браун-Форсайта	1,929	3	40,649	,140
Лф	Вельха	2,106	3	33,545	,118
	Браун-Форсайта	2,161	3	56,360	,103
апя	Вельха	7,667	3	28,904	,001
	Браун-Форсайта	5,256	3	13,849	,012
ася	Вельха	5,311	3	31,525	,004
	Браун-Форсайта	2,571	3	33,426	,071
аеоз	Вельха	5,335	3	28,807	,005
	Браун-Форсайта	2,886	3	29,467	,052
амон	Вельха	2,089	3	31,710	,121
	Браун-Форсайта	2,916	3	34,927	,048
алф	Вельха	1,461	3	33,834	,243
	Браун-Форсайта	1,898	3	59,678	,140

Відповідно до даних табл. 3 між показниками вмісту лейкоцитів (тест Вельха), відносного та абсолютного вмісту паличкоядерних нейтрофілів (обидва тестів), відносного (обидва тестів) та абсолютного вмісту сегментоядерних нейтрофілів (тест Вельха) відносного та абсолютного вмісту еозинофілів (тест Вельха), абсолютного вмісту моноцитів (тест Вельха) є достовірна різниця, тобто є прояв дії досліджуваного фактора.

Графічний аналіз напрямку та відсотку змін показників відносних та абсолютних значень субпопуляцій лейкоцитів у досліджуваних групах порівняно з контролем і достовірність відмінностей між ними відображено на рис.1.

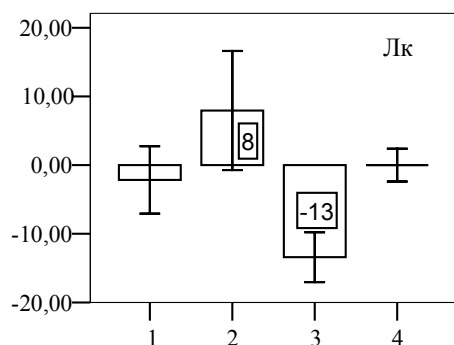


Рис. 1. Напрямок змін вмісту лейкоцитів у групах хворих на туберкульоз

Тут і далі: на ординаті – відсоток вмісту лейкоцитів відносно значення показника контролю; на абсцисі – досліджувані групи $P_{2-3}<0,05$.

Дані, що відображені на рис.1, свідчать про те, що вміст лейкоцитів у групах хворих на туберкульоз достовірно не відрізняється від контролю. Але за положенням середніх та їхнього довірчого діапазону ми бачимо різну спрямованість змін вмісту лейкоцитів у групах: відсутність у 1-ої групи; підвищення у хворих 2-ої групи та зниження – у 3-ої. *Зміни вмісту клітин у цих групах достовірні.* У цілому незначні і недостовірні зміни вмісту лейкоцитів відносно контролю не дозволяють говорити про лейкоцитоз та лейкопенію у хворих на туберкульоз мешканців м. Запоріжжя.

Зміни вмісту лейкоцитів відображають зміни їхніх окремих форм, субпопуляцій. На рис.2 відображено напрям та відсоток змін відносних та абсолютних значень показників паличкоядерних нейтрофілів.

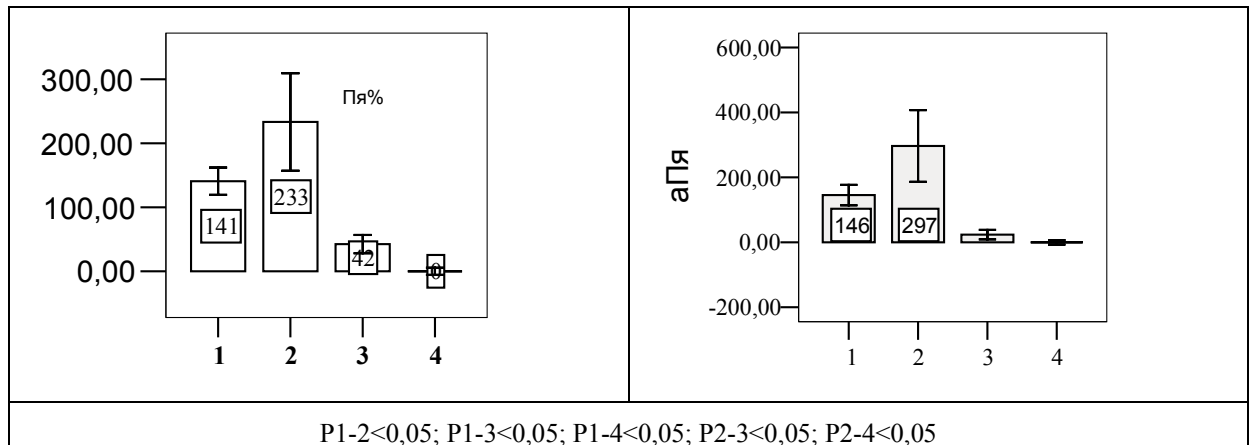


Рис. 2. Ступень і достовірність змін відносного та абсолютного вмісту паличкоядерних нейтрофілів у групах хворих на туберкульоз

Вміст паличкоядерних нейтрофілів – незрілих форм сегментоядерних нейтрофілів – підвищено практично 1,5 рази у осіб з вперше діагностованим туберкульозом (1-а група) та у 2,5 -3,0 рази у хворих з загостренням та рецидивом хвороби (2-а група). У хворих, що одержали курс хіміотерапії протитуберкульозними препаратами (3-я група) порівняно з контролем зміни відсутні. Підвищення вмісту тільки паличкоядерних нейтрофілів при відсутності у циркуляції інших молодих форм та лейкоцитозу – показник дегенеративного зсуву у лейкоцитарній формулі, який свідчить про пригнічення функції червоно кісткового мозку [14].

Пригнічення функції кісткового мозку в хворих досліджуваних груп підтверджує знижений вміст зрілих, сегментоядерних нейтрофілів (рис.3).

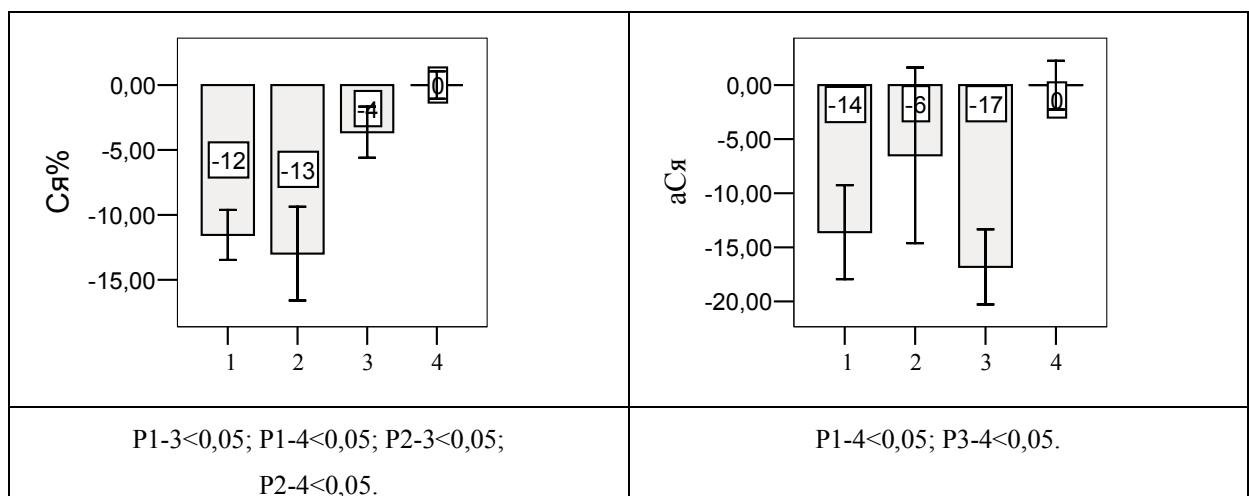


Рис. 3. Ступень і достовірність змін відносного та абсолютного вмісту сегментоядерних нейтрофілів у групах хворих на туберкульоз

У хворих досліджуваних груп відносний та абсолютний вміст сегментоядерних нейтрофілів знижено. Ступень зниження визначається станом хворих. Відносний вміст зрілих нейтрофілів у хворих 1-ої та 2-ої груп знижено в однаковій мірі (біля 12 відсотків), абсолютний вміст цих головних клітин імунного захисту найбільш знижено у хворих, що пройшли курс специфічної протитуберкульозної терапії (до 20%).

Зниження вмісту сегментоядерних нейтрофілів у хворих 1-ої та 2-ої групи можна пояснити міграцією цих клітин у вогнища запалення, у хворих 3-ої групи – інгібуванням біопрепаратами гематопоезу в кістковому мозку.

На рис. 4 представлено аналіз змін відносного та абсолютного вмісту еозинофілів у досліджуваних групах.

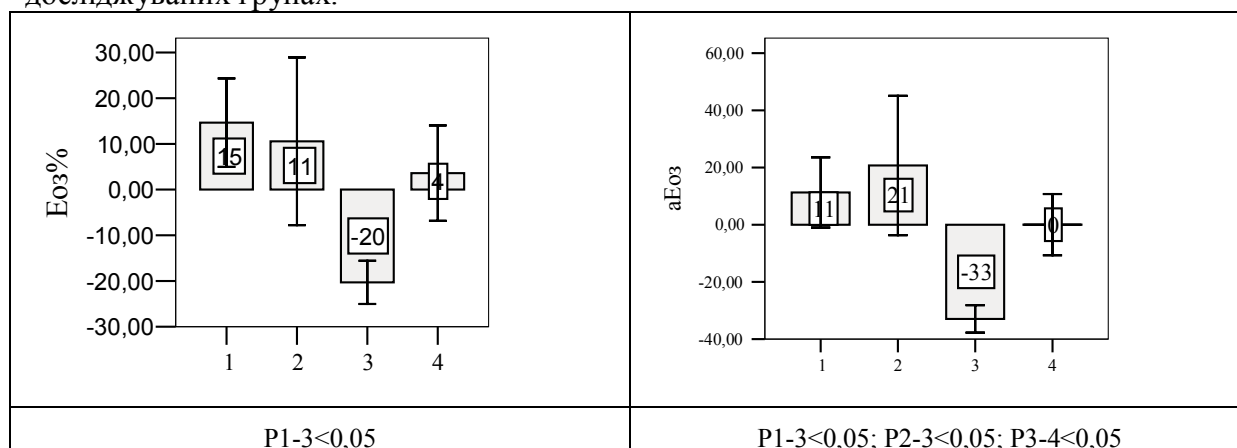


Рис. 4. Ступень і достовірність змін відносного та абсолютного вмісту еозинофілів у групах хворих на туберкульоз.

Середні та їхній довірчий діапазон відносного вмісту еозинофілів у хворих 1-ої та 2-ої груп вище за контроль, у 3-ої – нижче. Достовірні відмінності спостерігаються між показниками 1-ої та 3-ої груп.

Напрямок змін абсолютного вмісту еозинофілів такий же, як і відносного, але достовірність між показниками груп більш значна.

Еозинофіли як і нейтрофіли відносяться до гранулоцитів. У складі їхніх гранул містяться як загальні з нейтрофілами складові, так і специфічні. Регуляція гематопоезу нейтрофілів и еозинофілів здійснюється різними цитокінами. У нейтрофілів це ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-8, α -ТНФ, у еозинофілів – ІЛ-5. Першу групу цитокінів продукують клони Т хелперів першого типу, Т-клітини запалення, в той час як ІЛ-5 синтезують і секретують зрілі Т хелпери другого типу – Тх2 [15]. При порівнянні напрямку змін нейтрофілів и еозинофілів у досліджуваних групах складається враження, що у хворих 1-ої та 2-ої груп еозинофіли частково компенсують функцію нейтрофілів: зменшення вмісту нейтрофілів на тлі зростання вмісту еозинофілів. Хіміотерапія туберкульозу (3-я група) супроводжується припиненням гематопоезу і цих клітин.

На рис. 5 відображено напрям змін та їхня достовірність вмісту моноцитів у групах хворих. Згідно зі значенням середнього відносного та абсолютного вмісту моноцитів у хворих першої групи їхній вміст знижено, хворих 2-ої групи підвищено, у 3-ої – групи відносний вміст підвищений, абсолютний – знижений. Моноцити крові – це транспортна форма тканинних, у тому числі легених, макрофагів. Макрофаги як антиген презентуючи клітини фагоцитують бактерії туберкульозу і процесують їх у складі фаголізосом. Але бактерії туберкульозу здібні вислизати з фаголізосом макрофагів і використовувати ці клітини для дисимінування [16]. Макрофаги, що фагоцитували бактерії туберкульозу, продукують спектр цитокінів, у тому числі хематрактанти, які мобілізують моноцити з кровообігу до джерела локалізації

бактерій, прискорюють трансформацію моноцитів до макрофагів, активують їх. Макрофаги секретують фактор хемотаксису для зрілих Т хелперів 1 (Тх1), Т клітин запалення. Цитокіни Тх1 посилюють хемотаксис моноцитів, активують їх і формують вогнище запалення.

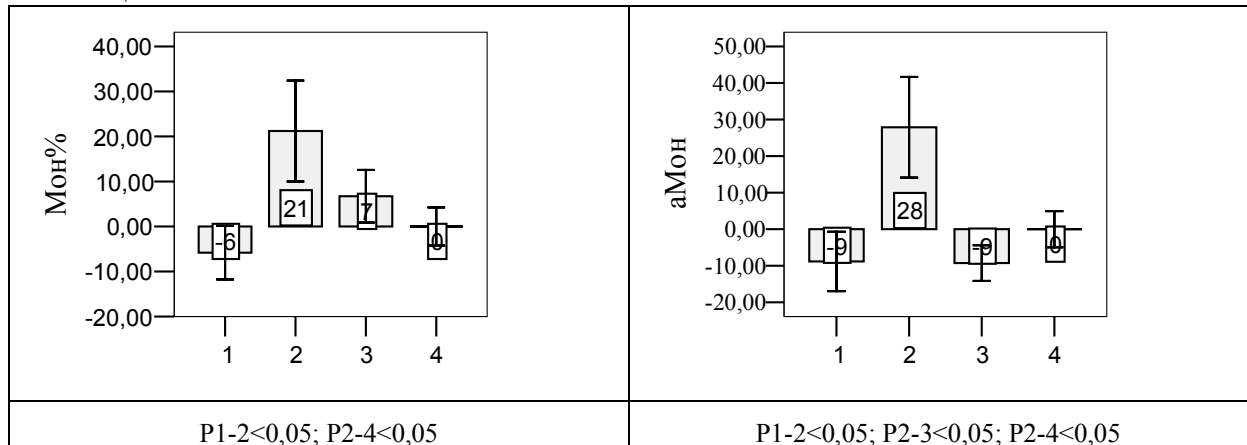


Рис. 5. Ступень і достовірність змін відносного та абсолютного вмісту моноцитів у групах хворих на туберкульоз

Приймаючи до уваги викладене вище, зниження вмісту моноцитів у циркуляції в 1-ій групі хворих можна розглядати міграцію їх у вогнище запалення, підвищений вміст у 2-ої групі проявом порушення або секреторної активності макрофагів, або Тх1 у вогнищі запалення, тобто як прояв імунодефіцитного стану хворих.

На рис.6 відображено напрям, ступень вираженості змін та їхня достовірність.

Відносний вміст лімфоцитів у хворих 1-ої групи вище за контроль на 13%, в той час як абсолютний вміст достовірно вище за такий у хворих 3-ої групи. Підвищення вмісту лімфоцитів у циркуляції – показник підключення до імунного захисту хворих адаптивного, набутого імунітету. У хворих 2-ої групи, тобто у хворих з рецидивуючою формою туберкульозу легень ця ланка імунного захисту практично не підключається, у хворих 3-ої групи ми маємо пригнічення всіх паростків кровотворення; надбаний імунодефіцит клітинної ланки вродженого і надбаного імунітету.

Інтегральну оцінку рівня білків гострої фази (фібриногену, С-реактивного білку, церулоплазміну, імуноглобулінів та інш.) здійснювали шляхом визначення ШОЕ. Синтез білків гострої фази у гепатоцитах індукує головним чином ІЛ-6, який продукують Тх1. Таким чином, по рівню білків гострої фази опосередковано можна судити про функціональний стан Тх1. Окремо визначали вміст С-реактивного білку (СРБ).

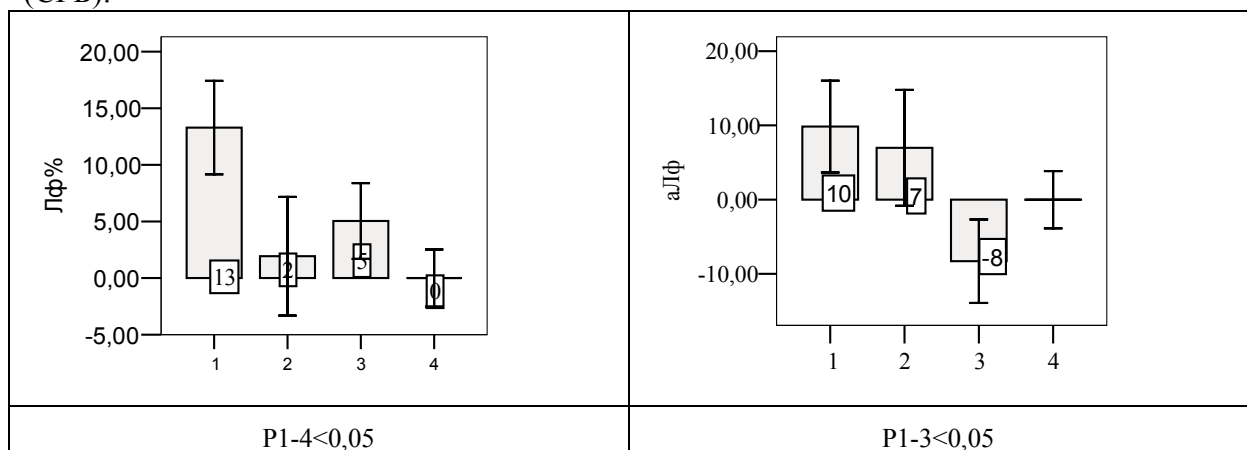


Рис. 6. Ступень і достовірність змін відносного та абсолютного вмісту моноцитів у групах хворих на туберкульоз

У таблиці 4 відображені дані описової статистики ШОЕ та СРБ у досліджуваних групах.

Таблиця 4 – Описова статистика показників ШОЕ та СРБ у досліджуваних групах

Показник	Група	N	Середнє	Станд Відхил.	Станд помилка	95% довірчий інтервал середнього		Мін.	Макс.
						Нижня межа	Верхня межа		
ШОЕ	1	22	21,95	11,312	2,412	16,94	26,97	6	46
	2	11	28,00	15,518	4,679	17,58	38,42	10	50
	3	26	11,81	6,086	1,194	9,35	14,27	6	26
	4	20	7,55	2,139	,478	6,55	8,55	4	12
СРБ	1	22	,18	,395	,084	,01	,36	0	1
	2	11	,27	,467	,141	-,04	,59	0	1
	3	26	,12	,431	,085	-,06	,29	0	2

Для коректної оцінки впливу фактора захворюваності на туберкульоз необхідно визначитися з гомогенностями дисперсій у досліджуваних групах. У таблиці 5 відображені результати тестування вибірок на гомогенність дисперсій за Левеном. Дисперсії не гомогенні, як що тест Левена менш за 0,05.

Таблиці 5 – Тест гомогенності дисперсій показників змінних у групах

Змінна	Статистика Левена	df1	df2	Sig.
ШОЕ	22,078	3	75	,000
СРБ	6,828	3	75	,000

Дисперсії ШОЕ та СРБ у досліджуваних групах не гомогенні. Тому для коректних висновків про вплив захворюваності на досліджувані показники необхідно виконати як АНОВА, так і робастних тестів

Отримані дані представлені у табл. 6 та 7.

Таблиця 6 – АНОВА впливу захворюваності на стан змінних у досліджуваних групах

Змінна	Порівняння	Сума квадратів	df	Середній квадрат	F	P
ШОЕ	Між групами	4246,209	3	1415,403	17,380	,000
	У середині груп	6107,943	75	81,439		
	Разом	10354,152	78			
СРБ	Між групами	,626	3	,209	1,548	,209
	У середині груп	10,108	75	,135		
	Разом	10,734	78			

Отримані дані говорять про вплив фактора хвороби на ШОЕ і відсутність такого та СРБ у групах.

Додаткові дані ми отримали при використанні робастних тестів (табл.7).

Таблиця 7 – Робастні тести визначення впливу туберкульозу на показники змінних субпопуляцій лейкоцитів в досліджуваних групах

Змінна	Тести	Статистика	df1	df2	P.
ШОЕ	Вельха	19,035	3	28,648	,000
	Броун-Форсайта	12,951	3	22,738	,000
СРБ	Вельха	-.	.	-.	-.
	Броун-Форсайта	-.	-.	-.	-.

Вплив хвороби на показники ШОЕ над достовірний ($P < 0,000$); вплив захворюваності на вміст СРБ в робастних тестах не визначалось, так як у контролі СРБ у нормі відсутній, а тому не визначався.

На рис. 7 відображено стан показників ШОЕ та СРБ у досліджуваних хворих.

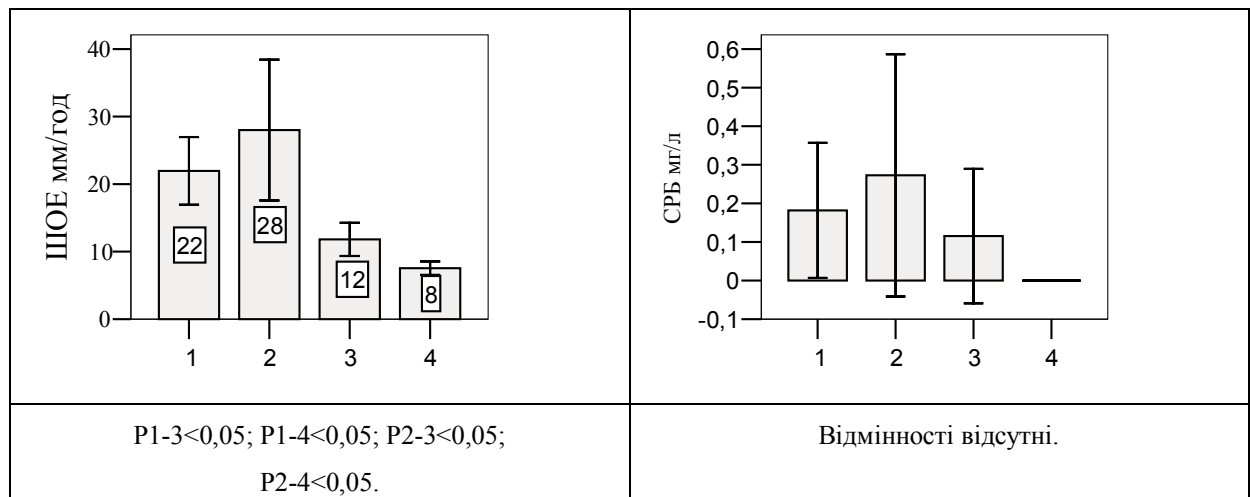


Рис. 7. Напрямок змін та достовірність відмінностей між показниками ШОЕ та СРБ у досліджуваних групах

За даними, що відображені на рис.7, у хворих всіх досліджуваних груп ШОЕ прискорено. Але у 1-ої групи ШОЕ прискорено практично в 3 рази, у 2-ої – 3,5, у 3-ої – тільки в 1,5 рази. Це прискорення недостовірно відрізняється від контролю, але воно достовірно нижче ніж у перших двох групах. Відсутність достовірних змін місту СРБ при наявності його підвищення обумовлено вкрай вираженими індивідуальними коливаннями в групах, що визначило широкий довірчий діапазон (Рис.7). Зростання ШОЕ свідчать про те, що імунотропні клітини у хворих на туберкульоз – макрофаги та Тх1 - здатні продукувати цитокіни, але їхня регуляторна дія в імунній системі хворих на туберкульоз обмежена. Механізми, що визначають порушення регуляторної дії цитокінів, вкрай актуальна проблема патогенезу туберкульозу.

Хворі на туберкульоз 1-ої та 2-ої груп тільки госпіталізовані, хворі 3-ої групи – напередодні виписки зі стаціонару.

Ми бачимо супресивну дію протитуберкульозної терапії на стан клітинної ланки імунної системи (табл.1, 3, рис. 1-7). Важливо дослідити вплив специфічної терапії на функціональний стан печінки у хворих на туберкульоз. У таблиці 8 відображено показники описової статистики стану активності аланін та аспартат амінотрансфераз (відповідно АЛАТ та АсАТ) у досліджуваних групах.

Таблиця 8 – Дані описової статистики показників активності АлАТ та АсАТ у досліджуваних групах

Змінна	Група	N	Середнє	Станд. Відхил.	Станд. помилка	95% довірчий інтервал середнього		Мін.	Макс.
						Нижня межа	Верхня межа		
АлАт	1	22	,33	,115	,025	,27	,38	0	1
	2	11	,35	,078	,024	,30	,41	0	0
	3	26	,41	,221	,043	,32	,50	0	1
	4	20	,33	,051	,011	,30	,35	0	0
АсАт	1	22	,24	,137	,029	,18	,30	0	1
	2	11	,23	,097	,029	,16	,29	0	0
	3	26	,25	,139	,027	,19	,30	0	1
	4	20	,21	,062	,014	,18	,23	0	0

На перший погляд значення середніх в досліджуваних групах суттєво не відрізняються. Дані статистичного аналізу можливого впливу захворюваності на туберкульоз та протитуберкульозної терапії на стан печінки відображено у таблицях 9-10.

Таблиця 9 – Тест гомогенності дисперсій показників змінних у групах

Змінна	Статистика Левена	df1	df2	P.
АлАт	7,055	3	75	,000
АсАт	2,392	3	75	,075

Дисперсії АлАТ не гомогенні. Тому вплив захворюваності на стан активності трансаміназ (факторний аналіз) ми здійснили з використанням робастних тестів (табл.10).

Таблиця 10. – Робастні тести визначення впливу туберкульозу на показники змінних АлАТ та АсАТ в досліджуваних групах

Змінна	Тест	Статистика	df1	df2	P
АлАт	Вельха	1,414	3	33,555	,256
	Броун-Форсайта	2,438	3	48,814	,076
АсАт	Вельха	,800	3	33,486	,503
	Броун-Форсайта	,542	3	62,484	,656

Отримані дані свідчать про відсутність впливу як захворюваності на туберкульоз, так і специфічної терапії на функціональний стан печінки хворих.

На рис. 8 відображені дані графічного аналізу та достовірності відмінностей між значеннями активності ферментів у окремих групах.

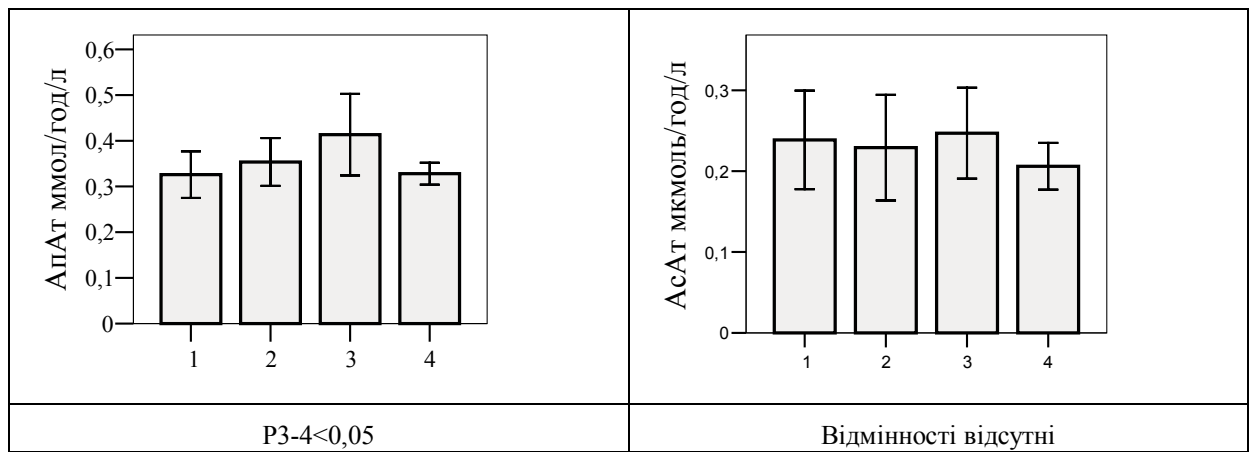


Рис. 8 – Стан активності трансаміназ у сироватці крові досліджуваних груп

Відповідно до даних, що відображені на рис.8, тільки у хворих 3-ої групи, тобто в умовах хіміотерапії в межах 50% підвищена активність АлАт, що свідчить про незначний реактивний стан гепатоцитів, тобто відсутність гепатотропної дії лікарських препаратів.

Отримані нами результати узгоджуються з наведеними вище даними літератури про те, що у хворих на туберкульоз висока міграція нейтрофілів у джерела інфекції МБТ у легенях та підвищений апоптоз цих імуніцитів як у легенях, так і у циркуляції [10-12]. Цікаво, що при первинному клінічному прояву туберкульозу легень серед імуніцитів периферичної крові виявляється така картина змін: на тлі відсутності лейкоцитозу знижений вміст сегментоядерних нейтрофілів, підвищений вміст паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів та лімфоцитів; при ремісії туберкульозу картина де що змінюється: замість лімфоцитів підвищено вміст моноцитів. Підвищення паличкоядерних на тлі зниження сегментоядерних нейтрофілів ми пояснюємо як відображення підвищеної міграції цих клітин у джерела запалення у легенях, та підвищеним апоптозом [10-12]. Еозинофілію при хворобах легень рекомендовано розглядати як ознаку несприятливого перебігу захворювання [14]. Лімфоцитоз у хворих 1-ої групи, на нашу думку, відображує формування у них адаптивного клітинного імунітету. У такому разі нейтропенію слід розглядати як прояв їхньої участі у реалізації захисного механізму на вторгнення МБТ. Моноцитоз на тлі відсутності змін з боку лімфоцитів, – показник порушення імуногенезу Тх1 у легеневої тканині, підвищеної загибелі тканинних макрофагів, посилення гематопоезу моноцитів при недостатності факторів хемотаксису, що продукують Тх1. Нейтропенія у цієї групи хворих відображує їхню участь у розвитку патологічного процесу, формуванні каверн, що містять гній. Дуже важкий стан імунної системи у хворих на туберкульоз після курсу хіміотерапії. Цій групі хворих потрібна санаторно-курортна імунореабілітація.

Таким чином, туберкульоз легень у мешканці промислового міста перебігає на тлі вираженого відносного та абсолютного дефіциту вмісту головних клітин вродженого імунітету - зрілих нейтрофілів, підвищено вмісту еозинофілів, що відображує несприятливий перебіг захворювання. У зв'язку з цим актуально вивчення стану головних мікробіцидних систем нейтрофілів крові хворих на туберкульоз легень мешканців промислового міста. Відповідь на це питання важливо як з теоретичного, так і практичного боку.

ВИСНОВКИ

1. В осіб з вперше діагностованим туберкульозом легень та наявністю виділення бактерій туберкульозу, які ніколи не приймали протитуберкульозні препарати, при надходженні в стаціонар відсутній лейкоцитоз, у 1,5 – 2,5 рази підвищено відносний та абсолютний вміст паличкоядерних, але на 10 – 15% знижено

відносний та абсолютний вміст сегментоядерних нейтрофілів; на 15–20% підвищений вміст еозинофілів та лімфоцитів; вміст моноцитів не відрізняється від контролю. у хворих цієї групи у підвищена шое та вміст срб. активність трансаміназ суттєво не відрізняється від контролю.

2. В осіб з загостренням та рецидивом туберкульозу і відсутністю бактеріовиділення при госпіталізації відсутній лейкоцитоз, у 3 рази підвищено відносний та абсолютний вміст паличкоядерних, але на 15% -20% знижено відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів; на 15-25% підвищено відносний та абсолютний вміст еозинофілів та моноцитів; вміст лімфоцитів відповідає нормі. У хворих цієї групи у підвищена ШОЕ та вміст СРБ. Активність трансаміназ суттєво не відрізняється від контролю.
3. В хворих, що пройшли курс хіміотерапії протитуберкульозними препаратами, знижено вміст лейкоцитів, абсолютний вміст сегментоядерних нейтрофілів та еозинофілів; Вміст паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів відповідає нормі . У хворих цієї групи у незначно підвищена ШОЕ та вміст СРБ. Активність АлАТ підвищена на 30%, активність АсАТ суттєво не відрізняється від контролю.

ЛІТЕРАТУРА

1. W.H.O. WHO, Report e Global Tuberculosis Control, World Health Organization, Geneva, 2008.
2. Fine P.E., Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity / P.E. Fine // Lancet. 1995. – Vol. 346. – P. 1339-1345.
3. Korbel D. S. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth / D. S. Korbel, B.Schneider, U. E. Schaible // Microb Infect. – 2008. – P. 1-10.
4. Appelberg R. Neutrophils and intracellular pathogens: beyond phagocytosis and killing / R. Appelberg // Trends Microbiol. – 2007. – Vol. 15. – P. 87-92.
5. Segal A.W. How neutrophils kill microbes / A.W. Segal // Annu. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 23. – P.197-223.
6. Appelberg R. Mycobacterial infection primes T cells and macrophages for enhanced recruitment of neutrophils / R. Appelberg // J. Leukoc. Biol. – 1992. – Vol. 51. – P. 472-477.
7. Martineau A.R. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria / A.R. Martineau, S.M. Newton, K.A. Wilkinson [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007 – Vol. 117. – P.1988-1994.
8. Aleman M. Spontaneous or Mycobacterium tuberculosis-induced apoptotic neutrophils exert opposite effects on the dendritic cell-mediated immune response / M. Aleman, S. de la Barrera, P. Schierloh [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37. – P. 1524-1537.
9. Aleman M. In tuberculous pleural effusions, activated neutrophils undergo apoptosis and acquire a dendritic cell-like phenotype / M. Aleman, S.S. de la Barrera, P.L. Schierloh [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 399-409.
10. Aleman M. Mycobacterium tuberculosis-induced activation accelerates apoptosis in peripheral blood neutrophils from patients with active tuberculosis / M. Aleman, A. Garcia, M.A. Saab [et al] // Am, J. Respir. Cell Mol. Biol. 27 (2002) 583-592.
11. Tan B.H. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens / B.H. Tan, C. Meinken, M. Bastian [et al. // J. Immunol.– 2006. – Vol. 177. – P. 1864-1871.

12. Мельник В. М., Валецький Ю.М. Доля хворих на туберкульоз легень, які не лікувалися / В. М. Мельник, Ю.М. Валецький// Український пульмонологічний журнал. – 2006, № 2. – с. 35-39.
13. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. М.:Наука,1990. – 224 с.
14. Ярилин А.А. Основы иммунологии /А. А. Ярилин. – М.:Медицина, 1999. – 608 с.
15. Dheda K. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside/ K. Dheda St. K. Schwander, B. Zhu [et al.] // Respirology. – 2010. – VOL. 15, № 3. –P. 433–450.

УДК:612.118:616-002.3

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ ИСХОДОМ СЕПСИСА

Колесник Н.В., д.б.н., профессор, Омелянчик В.М., к.м.н., доцент

Запорожский национальный университет

Сравнивали показатели 75 гемограмм пациентов умерших от сепсиса(1-я группа) и 75 гемограмм выживших пациентов (2-я группа). Установлено, что у умерших больных по сравнению с выжившими в большей степени (в 1,3 против 1,15 раза) снижено содержание эритроцитов и гемоглобина. в 1,5 раза выше лейкоцитоз, обусловленный палочкоядерными нейтрофилами, в 1,3 ниже содержание эозинофилов и в1,9 раз – лимфоцитов. В условиях интенсивной терапии показатели гемограммы умерших больных практически не изменяются, в группе выживших наблюдается тенденция к нормализации. Показатели гемограммы можно использовать для прогнозирования течения сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, умершие и выжившие пациенты.

Колесник Н.В., Омелянчик В.М. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМ КІНЦЕМ СЕПСИСУ / Запорізький національний університет, Україна

Порівнювали показники 75 гемограм пацієнтів померлих від сепсису (1-я група) і 75 гемограм пацієнтів, що вижили (2-а група). Встановлено, що у померлих хворих у порівнянні з тими що вижили в 1,3 проти 1,15 рази знижений вміст еритроцитів і гемоглобіну, в 1,5 рази вище лейкоцитоз, обумовлений паличкоядерними нейтрофілами, в 1,3 нижче вміст еозинофілів і в1,9 рази – лімфоцитів. В умовах інтенсивної терапії показники гемограмми померлих хворих практично не змінюються, у групі, що вижили, спостерігається тенденція до нормалізації. Показники гемограмми можна використовувати для прогнозування перебігу сепсису.

Ключові слова: сепсис, гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, що померли і ті, що вижили пацієнти.

Kolesnik N.V., Omelyanchik V.N. INDICATORS HEMOGRAM IN PATIENTS WITH DIFFERENT OUTCOME OF SEPSIS / Zaporizhzhya National University, Ukraine

Comparing figures 75 hemogram of patients who died from sepsis (group 1) and 75 hemogram surviving patients (group 2). Found that in patients who died compared with survivors in a greater extent (1.3 vs. 1.15 times) reduced the content of red blood cells and hemoglobin. 1.5 times higher leukocytosis, caused by nuclear neutrophils in 1.3 below, the content of eosinophils, and B1, 9 times-lymphocytes. In the intensive care unit patients who died of hemogram indicators remain virtually unchanged in the group of survivors of a trend towards normalization. Hemogram indicators can be used to predict the course of sepsis.

Key words: sepsis, hemoglobin, red blood cells, white blood cells, dead and surviving patients.

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI столетия сепсис остаётся одной из самых актуальных проблем медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости, стабильно высокой летальности, неясного патогенеза. Основные причины высокой смертности в этой когорте: задержка